



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6 1 3 9**

BUENOS AIRES, 09 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012607-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HEBERPROT-P / FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE conteniendo FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE 75 mcg en 5 ml, aprobada por Certificado Nº 54.914.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**6 1 3 9**

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 23 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HEBERPROT-P / FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE conteniendo FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE 75 mcg en 5 ml, aprobada por Certificado N° 54.914 y Disposición N° 0648/09, propiedad de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**6 1 3 9**

**DISPOSICIÓN N°**

la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., cuyos textos constan de fojas 13 a 21.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0648/09 los prospectos autorizados por las fojas 13 a 15, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.914 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012607-11-7

DISPOSICIÓN N° **6 1 3 9**

nc

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6.139**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.914 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HEBERPROT-P / FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE conteniendo FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE 75 mcg en 5 ml.-  
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0648/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010654-08-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0648/09.-	Prospectos de fs. 13 a 21, corresponde desglosar de fs. 13 a 15.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signature and initials



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

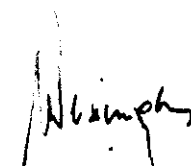
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.914 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de 09 SEP 2011

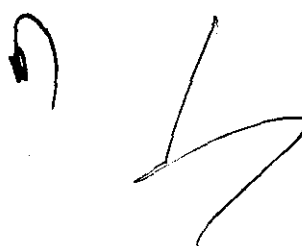
Expediente N° 1-0047-0000-012607-11-7

DISPOSICIÓN N°

6 1 3 9

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



6 1 3 9

CAIF  
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

ORIGINAL

13

**Heberprot-P®**  
**Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante 75 mcg**  
**Polvo Liofilizado para Inyectable**

**Industria Cubana**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**FÓRMULA:** Cada ampolla resuspendida en 5 ml contiene: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCE-hr) 75 mcg; sacarosa 15 mg; dextran 40 mg; hidrógeno fosfato disódico 0,454 mg; dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 1,061 mg; agua para inyección.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente estimulante de la cicatrización y citoprotector.

**INDICACIONES:** Tratamiento del pie diabético, concomitante con las terapias convencionales, en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas, en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner (con área superior a 1 cm<sup>2</sup>). Estimula la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel. SOLO UTILIZAR BAJO PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

**ESTUDIOS CLÍNICOS:** Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con úlceras de pie diabético en grados 3 y 4 según la clasificación de Wagner, de origen tanto neuropático, isquémico y/o infeccioso, con riesgo de una amputación mayor y sin alternativa de otra terapia concomitante efectiva. Se incluyeron tres grupos de tratamiento en paralelo para administrar **Heberprot-p®** a dos niveles de dosis (25 ó 75 mcg) o placebo. El producto se administró 3 veces por semana hasta obtener granulación del 100% de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcanzase un máximo de 8 semanas de tratamiento. En los pacientes que a las 2 semanas de tratamiento no tuvieron una respuesta positiva (< 25% del área con tejido de granulación), se consideraron como fracaso terapéutico y se procedió a la apertura del código. En caso de pertenecer al grupo placebo comenzaron a recibir **Heberprot-p®** por compasión. Los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el periodo de tratamiento y luego se siguieron en los meses 3, 6 y 12 después de concluir el mismo. Se incluyó un total de 149 pacientes. La distribución de pacientes según el grupo de tratamiento fue de: 53 pacientes en el grupo que recibió 75 mcg de **Heberprot-p®**, 48 pacientes en el grupo que recibió 25 mcg de **Heberprot-p®** y 48 pacientes que recibieron placebo.

A las 2 semanas se detectó diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta al tratamiento recibido entre ambos grupos de dosis con respecto al placebo. Se detecta una diferencia puntual del 43.8 y 31.2% en los grupos de 25 y 75 mcg con respecto al placebo, respectivamente. La probabilidad de superar en el grupo de 75 mcg el 30% de diferencia con respecto al placebo es de 0.94. Al final del tratamiento se detecta igualmente una dependencia significativa, en este caso determinada por una frecuencia significativamente superior de respuesta completa en el grupo de 75 mcg con respecto al placebo. La superioridad del tratamiento en estudio se puso de manifiesto en pacientes con úlceras de ambos orígenes: neuroinfecciosos e isquémicos, aunque con mayor evidencia en los primeros. La respuesta de granulación a las dos semanas y la respuesta de granulación completa a las 8 semanas fueron predictivas de cierre completo de las lesiones en el seguimiento.

Del total de pacientes incluidos, en 98 (65.8%) ocurrieron eventos adversos. Los eventos más frecuentemente reportados fueron dolor en el sitio de administración (30.9%), ardor en el sitio de administración (24.2%), temblores (18.1%), infección local (16.1%), escalofríos (10.7%), anemia (8.1%), fiebre (7.4%), náuseas (4.7%), vómitos (4.0%), celulitis (2.7%), dolor precordial (2.7%), falta de aire (2.0%), infección urinaria (2.0%), tos (1.3%), anorexia (1.3%), catarro común (1.3%), lipotimia (1.3%), dolor en la pierna de la lesión (1.3%), edema en ambos miembros inferiores (1.3%), edema pulmonar agudo (1.3%), hipertensión arterial (1.3%) y neumonía (1.3%). Sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con **Heberprot-p®** y el placebo en la frecuencia de ocurrencia de temblores y

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.875

los escalofríos, determinada por una frecuencia significativamente superior en el grupo de mayor dosis con respecto al placebo, como se puede apreciar al comparar los intervalos de confianza. En todos los casos los temblores y los escalofríos fueron considerados como no graves, dentro de la categoría de leve o moderados en cuanto a intensidad y respondieron favorablemente a las medidas terapéuticas aplicadas.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

**Acción farmacológica:** Estimula la proliferación de fibroblastos y células epiteliales. Presenta actividad mitogénica in vivo sobre células de origen ectodérmico y mesodérmico, células musculares lisas de los vasos, fibroblastos y queratinocitos.

**Farmacocinética:** Los niveles de Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) en plasma no son detectables, pero las plaquetas contienen niveles sustanciales (aproximadamente 500 pmol/1012 plaquetas). Luego de la coagulación, las concentraciones de FCE alcanzaron los 130 pmol/L, lo cual es suficiente para inducir mitosis y migración celular. Regula el crecimiento, diferenciación y metabolismo de varias células, sirviendo como mitógeno y quimioatrayente para neutrófilos y monocitos. Estimula la migración y proliferación de fibroblastos, lo que permite la síntesis y depósito de colágeno. También es quimioatrayente y mitógeno de células endoteliales y epiteliales.

Los perfiles de disposición farmacocinética (FK) del FCE, su distribución en órganos y vías de eliminación también han sido objeto de análisis. Los estudios se realizaron en ratas y perros tras administración tópica y endovenosa de una dosis única. Los mayores niveles alcanzados, expresados en ng equivalentes por gramos de tejido se verificaron en riñón, hígado, piel y estómago. Según datos de radioactividad, a las 96 horas se detecta aún eliminación de un valor correspondiente al 78% del producto en la orina. El comportamiento cinético del FCE tras administración intravenosa se caracteriza por una rápida fase de distribución seguida de una fase de eliminación más lenta, tanto para sangre como para plasma. Se ha demostrado que el hígado y el riñón son los dos órganos clave responsables de la rápida fase de distribución. La concentración sanguínea resultó ser siempre inferior a la plasmática. EL FCEhrec no se distribuye en la fracción celular sanguínea, hecho esperable por la conocida carencia de receptores en estas estirpes celulares. El FCE sufre una rápida e importante degradación en el organismo antes de ser excretado por la orina, principal vía de eliminación según estos resultados. Se ha planteado que el riñón es el principal órgano que participa en la captación y metabolismo de FCE. Apenas existe paso del FCEhrec a la circulación cuando se administra tópicamente tanto en animales con piel intacta como en aquellos que sufrieron lesión. Los perfiles plasmáticos y de distribución no deben corresponder a la molécula íntegra. Esto nos permite plantear que la vía tópica no parece utilizable si se desean lograr efectos a nivel sistémico y que no se deben esperar reacciones adversas de esta índole con esta forma de administración.

**POSOLÓGIA/MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Se deben tener en cuenta los cuidados básicos de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y cura de lesiones sintomáticas. En caso de sospecha de malignidad se deberá realizar la biopsia para excluir la existencia de una neoplasia.

Luego del correcto tratamiento de la sepsis de la úlcera, administrar 75 mcg de Heberprot-p® diluido en 5 mL de agua para inyección, por vía intralesional, con una periodicidad de 3 veces por semana.

Las infiltraciones se deben hacer luego de realizada la cura de las lesiones, con las siguientes agujas: 23G x 1 ¼", 26Gx½", 25G x 1.

**Para evitar transmisión de la infección debe tomarse el recaudo de cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción. Luego la lesión deberá cubrirse con un apósito de gasa humedecido en solución salina, manteniendo el ambiente húmedo y limpio.**

**Heberprot-p®** se administrará como máximo durante 8 semanas o hasta que se logre granulación completa de la lesión (si al cabo de 3 semanas de iniciado el tratamiento no se observan signos de mejoría, se deben valorar otros factores que puedan afectar la cicatrización, entre ellos osteomielitis, infección local y desorden metabólico).

En aquellos casos que se logre tejido de granulación útil que cubra toda la extensión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm<sup>2</sup>, se debe finalizar el tratamiento.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula. Patologías oncológicas localizadas cerca del sitio de aplicación del producto. Antecedentes o sospecha actual de neoplasias benignas o malignas de cualquier localización. Cardiopatía descompensada. Coma diabético o cetoacidosis diabética.

**ADVERTENCIAS:** **Heberprot-p®** debe ser administrado inmediatamente luego de su preparación. Después de la apertura inicial de la ampolla debe utilizarse en las primeras 24 horas.

El tratamiento deberá ser realizado por personal especializado con experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

**Precauciones:** *Antes de iniciar el tratamiento deben tratarse condiciones coexistentes tales como infección de piel y partes blandas, músculo y/o hueso (osteomielitis), arteriopatía periférica o neuropatía periférica.*

Embarazo: No se disponen de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas.

Lactancia: Se desconoce si **Heberprot-p®** pasa a la leche materna. No se recomienda el uso en madres lactantes.

Pediatría: No se disponen de datos suficientes que avalen su uso en pacientes pediátricos.

**REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos clínicos más frecuentes reportados con el uso de **Heberprot-p®** son infección local, ardor y dolor en el sitio de aplicación, escalofríos, temblores y fiebre. En la tabla siguiente se presenta la frecuencia aparición de los principales eventos adversos:

Evento adverso	Dosis 0.075 mg	Dosis 0.025 mg	Total
N	108	173	281
Infección local	16 (14,8%)	16 (9,2%)	32 (11,4%)
Ardor	27 (25,0%)	22 (12,7%)	49 (17,4%)
Dolor en sitio de aplicación	18 (16,7%)	48 (27,7%)	66 (23,5%)
Tiritao	33 (30,6%)	16 (9,2%)	49 (17,4%)
Escalofríos	25 (23,1%)	13 (7,6%)	38 (13,5%)
Fiebre	6 (5,6%)	15 (8,7%)	21 (7,4%)

**INTERACCIONES:** Se desconoce la interacción del producto con otros de aplicación tópica, por lo que no es recomendable su uso combinado.

**SOBREDOSIFICACIÓN:** Este medicamento sólo debe usarse bajo prescripción facultativa.

No se conocen antídotos de este producto ni se han registrado casos de sobredosis.

Aunque es poco probable que puedan producirse efectos sistémicos dada la aplicación local de **Heberprot-p®**, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de "Pediatria Ricardo Gutiérrez" Tel. (01) 4962-6666/ 2247.

-Hospital "A. Posadas" Tel.: (01) 4654-6648/ 4658- 7777.

-Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-3330160.

**CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar entre 2 y 8 °C. Conservar el medicamento en su envase original sellado. Puede mantenerse estable hasta 24 meses en ese intervalo de temperatura. NO CONGELAR.

**PRESENTACIÓN:** Frasco ampolla de vidrio I incoloro, tapón de goma, precinto de aluminio y tapa flip off.

Estuche para una ampolla de vidrio I incoloro de **Heberprot-p®**.

Estuche múltiple para 6 ampollas de vidrio I incoloro de **Heberprot-p®**.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.914.

LABORATORIO C.A.I.F. (COMPANÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.)

Solis 1702, CABA. Director Técnico: Veronica P. Grimoldi, Farmacéutico

Elaborado en avenida 31 e/158 y 190, municipio playa, La Habana, Cuba.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Febrero 2009 53991-00 1-vu-w®

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075